CORONAVÍRUS
COVID-19

Enoxaparina para o tratamento de pacientes com COVID-19

Março/2021

Centro Colaborador do SUS: Avaliação de Tecnologias e Excelência em Saúde – CCATES

MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE
COORDENAÇÃO-GERAL DE GESTÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE
COORDENAÇÃO DE MONITORAMENTO E AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Enoxaparina para o tratamento de pacientes com COVID-19

Resumo Executivo

Tecnologia: Enoxaparina

Indicação na bula: Tratamento da trombose venosa profunda já estabelecida; profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas, associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral; profilaxia do tromboembolismo venoso e recidivas em pacientes acamados devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, insuficiência respiratória, infecções graves e doenças reumáticas; prevenção da coagulação do circuito de circulação extracorpórea durante a hemodiálise; tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem onda Q, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico.

Pergunta: O uso da anticoagulação, em dose terapêutica ou profilática, com enoxaparina é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19, quando comparado ao tratamento convencional (sem anticoagulação)?

Evidências e discussão: Até o momento de elaboração desta síntese de evidências, a busca na literatura recuperou 1.260 referências e, após as etapas de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, permaneceram quatro estudos observacionais. As evidências sugerem que a enoxaparina está associada a uma redução na mortalidade hospitalar, assim como na taxa de admissão à Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e tempo de internação para pacientes hospitalizados com COVID-19. As evidências parecem sugerir, ainda, que o benefício da enoxaparina é mais significativo entre os pacientes mais graves, idosos e aqueles com níveis elevados de IL-6 e dímero-D. Um dos estudos demonstrou que, nas análises ajustadas por características da população e classificação de gravidade da COVID-19, a enoxaparina foi o único fator associado à redução do risco de desenvolver Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) grave e mortalidade.

Conclusão: Evidências encontradas até o momento, provenientes de quatro estudos observacionais, apontam para benefícios do uso da enoxaparina na anticoagulação de pacientes hospitalizados por COVID-19, principalmente relacionados ao risco de desenvolver SDRA grave, mortalidade hospitalar e taxa de transferência para UTI.

SUMÁRIO

1. Contexto 4

2. Descrição da tecnologia 5

3. Mecanismo de ação 5

Heparinas 6

Enoxaparina 7

Uso terapêutico e profilático das HBPM......7

Hipercoagulabilidade e trombose em pacientes com COVID-19 8

4. Evidências científicas 9

- Estratégia de busca......9
- Evidências 10
- Avaliação da Qualidade da Evidência 16
- Ensaios Clínicos em andamento 17

5. Recomendações e protocolos 17

- NICE 17
- CADTH......18
- OMS 18
- ISTH......19

6. Considerações Finais 20

7. Conclusão 21

Referências Bibliográficas 22

Apêndices 25

1. Contexto

Em dezembro de 2019, o SARS-CoV-2, um novo tipo de coronavírus, responsável por uma infecção humana, foi relatado pela primeira vez em Wuhan, na China. Rapidamente atingiu escala global, levando ao reconhecimento, pela Organização Mundial da Saúde (OMS), de uma pandemia (CONSOLI et al., 2020; WHO, 2021). Até o dia 07 de fevereiro de 2021, mais de 105 milhões de casos dessa infecção já tinham sido diagnosticados no mundo, passando dos 2 milhões de óbitos (JOHN HOPKINS UNIVERSITY, 2020). Somente no Brasil, já foram confirmados 9.176.975 casos e 223.945 óbitos (BRASIL, 2021), com uma mortalidade de 105,8 indivíduos a cada um milhão de habitantes. O quadro clínico da COVID-19, doença causada pelo novo vírus, é bastante variável, podendo se manifestar desde uma infecção assintomática, até o óbito por disfunção orgânica. Em geral, febre, tosse seca, falta de ar e fadiga são as principais manifestações clínicas no surgimento da doença (UK, 2021; WANG et al., 2020).

Pacientes com idade superior a 80 anos e com comorbidades, como doenças cardiovasculares, hipertensão, diabetes, doença respiratória crônica e câncer, são considerados de maior risco para manifestações sintomáticas e mais graves da doença, que podem levar a maiores complicações e até mesmo óbito (ZHOU et al., 2020).

Dentre os pacientes sintomáticos, dados atuais indicam que cerca de 80% apresentam sintomas leves a moderados, 15% apresentam sintomas graves, como pneumonia grave e 5% apresentam doença crítica, com complicações que podem levar a morte (UK, 2021; WANG et al., 2020). Nos casos graves, os sintomas podem progredir rapidamente de uma pneumonia para o quadro clínico conhecido como Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), choque séptico, acidose metabólica de difícil correção, falência múltipla de órgãos e disfunção da coagulação (HUANG et al., 2020; WU; MCGOOGAN, 2020; XU et al., 2020; ZHOU et al., 2020). Essa forma mais grave da doença está associada a um quadro hiperinflamatório e a um estado trombótico e de hipercoagulabilidade (NASCIMENTO et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

Devido a essas características dos casos mais graves da doença, terapias anticoagulantes como Heparina Não-Fracionada (HNF) e Heparinas de Baixo Peso Molecular (HBPM) têm sido consideradas como estratégias terapêuticas para pacientes com COVID-19 grave (NASCIMENTO et al., 2020). Dentre as HBPM, destaca-se a enoxaparina, disponível no mercado desde 1993, e que apresenta vantagens com relação à segurança, melhor esquema de administração e menor risco de sangramento, além de apresentar atividade inflamatória (GRAY; MULLOY; BARROWCLIFFE, 2008).

O objetivo desta síntese de evidências é levantar as principais e mais recentes evidências sobre a eficácia, efetividade e segurança da enoxaparina no tratamento de pacientes com COVID-19.

2. Descrição da tecnologia

- **Nome da tecnologia**: Clexane®, Cutenox®, Endocris®, Enoxalow®, Ghemaxan®, Heparinox®, Versa®
- **Princípio ativo**: Enoxaparina sódica
- **Registro na ANVISA**:

☐Sim, para esta indicação.

☒Sim, para outra indicação. Citar:

- Tratamento da trombose venosa profunda com ou sem embolismo pulmonar;
- Tratamento da angina instável e infarto do miocárdio sem elevação do segmento ST, administrado concomitantemente ao ácido acetilsalicílico;
- Tratamento de infarto agudo do miocárdio com elevação do segmento ST, incluindo pacientes a serem tratados clinicamente ou com subsequente intervenção coronariana percutânea;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso, em particular aqueles associados à cirurgia ortopédica ou à cirurgia geral;
- Profilaxia do tromboembolismo venoso em pacientes acamados devido a doenças agudas incluindo insuficiência cardíaca, falência respiratória, infecções severas e doenças reumáticas;
- Prevenção da formação de trombo na circulação extracorpórea durante a hemodiálise

☐Não.

3. Mecanismo de ação

Anticoagulantes

Doenças ocasionadas por trombose e embolia vasculares são denominadas tromboembólicas, e este fenômeno pode manifestar-se na cardiopatia isquêmica, doença cerebrovascular, doença vascular periférica ou embolia pulmonar. Com a ocorrência de danos às paredes dos vasos sanguíneos, ocorrem processos hemostáticos que visam prevenir a hemorragia. Esses processos se iniciam com a ativação de plaquetas pela exposição ao colágeno, etapa que desencadeia a ativação da cascata de coagulação, com estímulo das vias intrínsecas e extrínsecas. Em cada uma dessas vias, diferentes fatores de coagulação serão ativados, até o ponto comum entre as duas vias - a ativação do fator X. A partir desse ponto de convergência entre as duas rotas, a pró-trombina é convertida em trombina que, por sua vez, transforma fibrinogênio em fibrina insolúvel. Por fim, essa fibrina insolúvel ativa o fator VIII que, juntamente com fibras de fibrina, conferem maior estabilidade aos coágulos formados (BRIEN, 2019).

O controle e tratamento dos eventos tromboembólicos pode acontecer através da prevenção primária - medicamentosa ou não, tratamento ou prevenção secundária. Os principais medicamentos antitrombóticos

abrangem os antiplaquetários, anticoagulantes, fibrinolíticos, antagonistas de trombinas, inibidores dos receptores IIb-IIIa e inativadores diretos do fator Xa. Cada um dos medicamentos anticoagulantes disponíveis age em diferentes etapas da cascata de coagulação, com o objetivo de prevenir a formação de coágulos de fibrina, o que confere grande utilidade no tratamento de trombose e demais doenças que causem desequilíbrio da hemostasia (BRIEN, 2019; LI et al., 2019).

Heparinas

Os anticoagulantes abrangem as classes das heparinas não-fracionada (HNF) e de baixo peso molecular (HBPM), heparinóides além dos anticoagulantes orais. As HNF consistem em uma mistura heterogênea de moléculas peso molecular variável, e é um dos medicamentos biológicos mais antigos utilizados na anticoagulação, tendo se tornado fundamental na prevenção e tratamento do tromboembolismo venoso (TEV). Já as HBPM são fragmentos de HNF que têm substituído as heparinas de alto peso molecular - em diferentes indicações - devido, principalmente, à sua resposta anticoagulante mais previsível e maior comodidade, dentre outros fatores farmacocinéticos (GRAY; MULLOY; BARROWCLIFFE, 2008; MACIEL, 2002). Exemplos incluem a enoxaparina, nadroparina, certoparina, longiparina, dalteparina, ardeparina, bemiparina, reviparina e tinzaparina. Estas não apresentam efeito de classe[1], já que possuem diferentes tamanhos e não possuem mesmo comportamento farmacocinético. O Quadro 1 apresenta as principais HBPM registradas para uso no Brasil e seus respectivos pesos moleculares, taxa de atividade e dose diária definida (DDD).

De um modo geral, heparinas se ligam e aumentam a atividade da antitrombina, mecanismo pelo qual esses medicamentos conseguem inibir tanto a via intrínseca, quanto a via extrínseca e comum da cascata de coagulação (BRIEN, 2019).

Quadro 1. Principais HBPM e suas características.

HBPM	**Peso molecular médio ponderado (M_w)**	**Razão de atividade anti-Xa / anti-IIa**	**DDD (ATC/WHO)**
Enoxaparina	4500	3.9	2
Bemiparina	3600	9.7	2.5
Nadroparina	4300	3.3	2.85
Dalteparina	6000	2.5	2.5

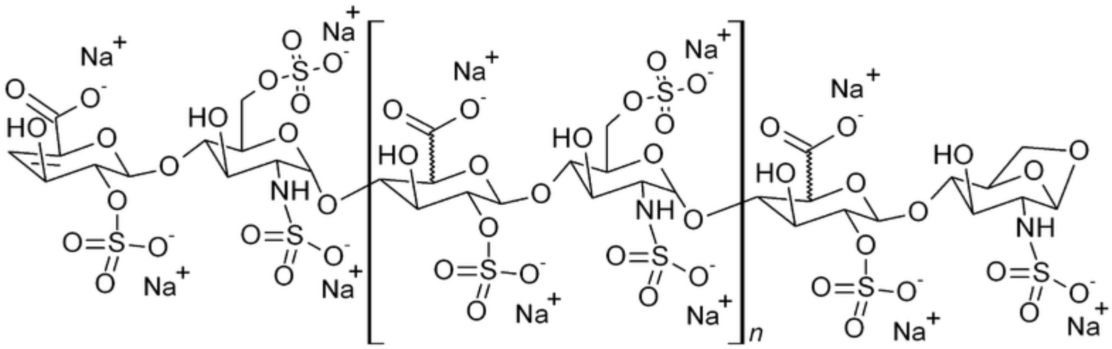
Fonte: Adaptado de (GRAY; MULLOY; BARROWCLIFFE, 2008).

[1] Efeito de classe: medicamentos de uma mesma classe farmacológica que apresentam efeito semelhante e, por isso, são potencialmente substituíveis.

Enoxaparina

A enoxaparina (Figura 1) é uma HBPM, com peso molecular entre 4000 e 5000 daltons. Disponível no mercado desde 1993, a enoxaparina se liga e aumenta a atividade da antitrombina III, enzima capaz de formar um complexo que inativa irreversivelmente o fator Xa, presente na via comum da cascata de coagulação (JUPALLI; IQBAL, 2020). Quando comparada às heparinas não-fracionadas, a enoxaparina possui menor afinidade pelo fator IIa, uma vez que menores fragmentos de heparina não conseguem se ligar a ambos os fatores simultaneamente (NUTESCU et al., 2016). Além dessa diferença na afinidade pelos fatores de coagulação, nota-se também melhorias nas propriedades farmacocinética e farmacodinâmica da enoxaparina, que apresenta resposta anticoagulante mais previsível e melhor perfil de segurança (NUTESCU et al., 2016). Achados na literatura sugerem ainda que a enoxaparina pode ser mais eficaz que HNF para o tratamento de doenças como a síndrome coronária aguda (MURPHY et al., 2007).

Figura 1. Estrutura química da enoxaparina.



Além de sua atividade anticoagulante, estima-se que as heparinas possuam também propriedades anti-inflamatórias (LUDWIG, 2009). No caso da enoxaparina, essa atividade parece ser ocasionada por frações não-anticoagulantes do medicamento (SHASTRI et al., 2015), associadas a uma possível redução na liberação de IL-6 (LI et al., 2016; LIU et al., 2019; QIAN et al., 2014).

A enoxaparina sódica 40 mg/0,4 mL solução injetável está incorporada no SUS, pelo Componente Especializado da Assistência Farmacêutica, para o tratamento de gestantes com trombofilia (BRASIL, 2018).

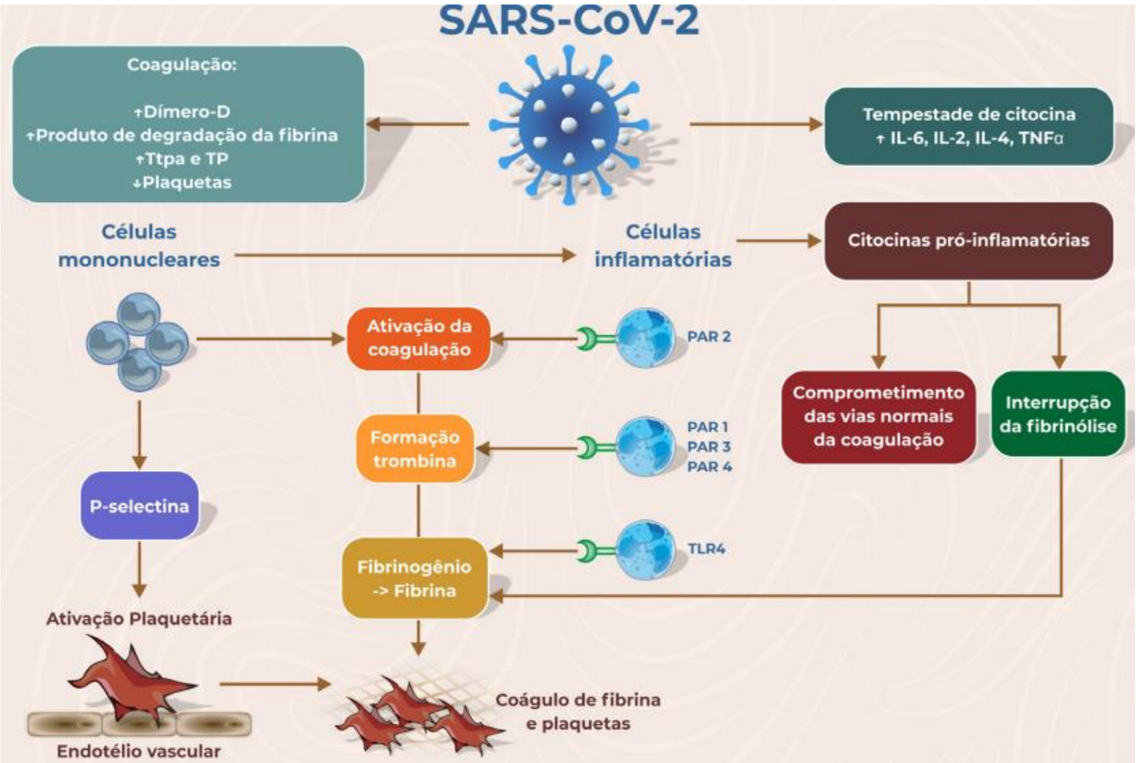
Uso terapêutico e profilático das HBPM

Os anticoagulantes são comumente utilizados tanto em regime terapêutico quanto em regime profilático. Enquanto no regime terapêutico o objetivo é a dissolução de coágulos já formados, na tromboprofilaxia busca-se a redução da coagulabilidade em indivíduos sob maior risco de formação de trombos. HBPMs como a enoxaparina podem e são utilizadas em ambos os regimes de tratamento (ANDERSON et al., 2019). Por esta indicação de uso, as HBPM têm sido estudadas no tratamento de pacientes com COVID-19, cuja manifestação clínica pode apresentar coagulopatias (IBA et al., 2020).

Hipercoagulabilidade e trombose em pacientes com COVID-19

Diversos estudos demonstraram frequentes quadros de hipercoagulabilidade nas pneumonias causadas por coronaviroses, como a Síndrome Respiratória Aguda Grave (*severe acute respiratory syndrome*, SARS) e a Síndrome Respiratória do Oriente Médio (*Middle East respiratory syndrome*, MERS). Semelhantemente, na infecção causada pelo SARS-CoV-2, a hipercoagulabilidade e representa um papel importante em sua fisiopatologia, e está intrinsecamente relacionado ao quadro inflamatório em uma interação cruzada: a inflamação induz a ativação da coagulação, e esta, por sua vez, acentua a atividade inflamatória (NASCIMENTO et al., 2020; ZHANG et al., 2021). A Figura 1 representa o mecanismo proposto, no qual as plaquetas são ativadas por mediadores inflamatórios, e há um aumento de citocinas inflamatórias, levando a um comprometimento das vias normais da coagulação e interrupção da fibrinólise.

Figura 2. Indução do quadro de hipercoagulabilidade pela atividade inflamatória na infecção por SARS-CoV-2.



Fonte: extraído de NASCIMENTO et al., 2020.

Os níveis de dímero-D (um produto da degradação da fibrina) aumentam progressivamente com a exacerbação da infecção, principalmente quando ocorre o desenvolvimento da SDRA[2], e está associado a uma maior taxa de mortalidade, segundo estudos recentes. Os pacientes podem apresentar um estado pró-trombótico conhecido como coagulopatia induzida pela sepse (*sepsis-induced coagulopathy*, SIC) e, nos casos

[2] A SDRA consiste em um quadro de insuficiência respiratória aguda decorrente de uma lesão, de origem inflamatória, e caracteriza-se clínicamente principalmente por hipoxemia e infiltrado pulmonar bilateral.

mais graves, é possível observar injúria miocárdica e coagulação intravascular disseminada (*disseminated intravascular coagulation,* DIC) (IBA et al., 2020; NASCIMENTO et al., 2020; ZHANG et al., 2021).

Em diversos países, os anticoagulantes já têm sido incluídos no manejo clínico de pacientes hospitalizados por COVID-19. Um estudo descritivo realizado nos Estados Unidos, entre os meses de fevereiro a junho de 2020, com 76.819 pacientes hospitalizados por COVID-19, demonstrou que a anticoagulação foi administrada em 70,9% destes pacientes, sendo, possivelmente, indicados de forma profilática devido aos relatos de alto risco de coágulos nestes pacientes (CHAWLA et al., 2020).

4. Evidências científicas

- **Estratégia de busca**

Pergunta de pesquisa: O uso da anticoagulação, em dose terapêutica ou profilática, com enoxaparina é eficaz, efetiva e segura no tratamento de pacientes com COVID-19, quando comparado ao tratamento convencional (sem anticoagulação)?

A pergunta de pesquisa foi estruturada no formato PICO, conforme apresentado no Quadro 2.

Quadro 2. Pergunta estruturada utilizada para elaboração da síntese de evidência.

P	**População**	Pacientes com COVID-19
I	**Intervenção**	Enoxaparina
C	**Comparação**	Nenhuma anticoagulação, placebo, tratamento de suporte ou nenhuma intervenção
O	**Outcomes (Desfechos)**	Mortalidade/sobrevida, tempo de internação, admissão em unidade terapia intensiva (UTI)

A busca de literatura foi realizada nas bases de dados MEDLINE (via PubMed), EMBASE e *The Cochrane Library* em 18 de março de 2021. Para o Medline, a estratégia de busca foi elaborada com o termo "Mesh" e seus entretermos por conta dos diversos nomes para a condição clínica em questão. Quanto ao Embase, foram utilizados os termos EMTREE, próprios da base. Também foram buscados estudos em *pre-print* na plataforma medrxiv.org. Os termos e resultados da busca encontram-se no Apêndice A.

Foram excluídos estudos que avaliassem outras formas de anticoagulação ou outras heparinas - que não a enoxaparina, que avaliassem mais de uma terapia de anticoagulação sem estratificar resultados para a enoxaparina, que não apresentassem grupo comparador ou apresentassem comparação com outras formas de anticoagulação, ou não apresentassem resultados para nenhum dos desfechos definidos na pergunta de pesquisa.

Diversos estudos recuperados compararam as doses de enoxaparina (profilática *vs.* terapêutica) sem, entretanto, incluir um grupo comparador sem anticoagulação - placebo ou tratamento de suporte padrão - e, por isso, não foram incluídos nesta síntese de evidências.

- **Evidências**

Foram identificadas 1.260 referências, excluindo as duplicatas, utilizando as estratégias de busca descritas acima. Após as etapas de verificação de duplicatas e seleção por título, resumo e leitura de texto completo, cinco estudos de coorte (um prospectivo e quatro retrospectivos) avaliando o uso da enoxaparina *versus* não-enoxaparina (nenhuma anticoagulação) foram incluídos (Quadro 3).

Quadro 3. Estudos incluídos.

Autor		**Desenho do estudo**	**Ano**
1	Falcone et al.	Estudo observacional prospectivo	2020
2	Albani el al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
3	Arslan et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
4	Shen et al.	Estudo observacional retrospectivo	2020
5	Rentsch et al.	Estudo observacional retrospectivo	2021

O Quadro 4 sumariza características e os principais resultados dos estudos incluídos.

Quadro 4. Características e principais resultados dos estudos incluídos.

Estudo	**População**	**Grupos/intervenção**	**Desfechos/principais resultados**
FALCONE et al., 2020	Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19.	Enoxaparina 40-60 mg/dia (n=187) OU Enoxaparina 40-60 mg duas vezes ao dia (n=57) *vs.* Não-enoxaparina (n=71)	Nas análises ajustadas para idade, sexo, comorbidades basais, grau de disfunção respiratória e outros tratamentos, a enoxaparina foi o único fator associado à redução do risco de desenvolver SDRA grave e mortalidade.
ALBANI et al., 2020	Pacientes acima de 18 anos, hospitalizados com diagnóstico confirmado de COVID-19.	Enoxaparina 40 mg/dia (n=487) Enoxaparina > 40 mg/dia (n=312) *vs.* Não-enoxaparina (n=604)	Na análise ajustada por características dos pacientes, classificação da gravidade de COVID-19 e outros tratamentos recebidos, o uso de enoxaparina foi associado à redução da mortalidade hospitalar, na taxa de admissão na UTI e a um aumento no tempo

			de internação.
ARSLAN et al., 2020	Pacientes acima de 18 anos, hospitalizados, com diagnóstico confirmado de COVID-19.	Enoxaparina 40 mg/dia se D-dímero < 1 mg/ml e IMC < 40 kg/m2 OU enoxaparina 80 mg/dia se D-dímero < 1 mg/ml e IMC > 40 kg/m2 OU enoxaparina 0,5 mg/kg/12 horas se D-dímero > 1 mg/ml ou COVID-19 grave (n=187) vs. Não enoxaparina (n=226)	Pacientes tratados com enoxaparina apresentaram menor tempo de internação hospitalar, apesar de serem mais velhos, apresentarem mais comorbidades e maior atividade inflamatória do que os pacientes não tratados com enoxaparina. Além disso, o tratamento com a HBPM diminuiu significativamente a taxa de transferência para a UTI dos pacientes com COVID-19.
SHEN et al., 2021	Pacientes acima de 18 anos, hospitalizados, com diagnóstico confirmado de COVID-19.	Enoxaparina 40-60 mg/dia ou enoxaparina 40-60 mg duas vezes ao dia, de forma contínua por 7 dias ou mais. (n=120) *vs.* Não-enoxaparina (n=405)	O uso hospitalar de enoxaparina foi associado a um risco menor de mortalidade hospitalar por todas as causas entre pacientes com COVID-19, sendo mais significativo entre os pacientes mais graves, pacientes idosos e aqueles com níveis elevados de IL-6 e dímero-D.
RENTSCH et al., 2021	Pacientes hospitalizados com diagnóstico confirmatório de COVID-19 e que não utilizaram anticoagulantes nos 30 dias antecedentes à hospitalização.	Comparou-se anticoagulação profilática (primeiras 24h de internação) (n = 3627) com a não realização de anticoagulação neste mesmo período (n = 670). Dentre os pacientes no grupo da anticoagulação profilática, 2.506 (69,1%) utilizaram enoxaparina.	A letalidade por COVID-19 nos 30 dias pós-admissão hospitalar foi 14,3% (13,1 - 15,5%) entre os pacientes que receberam anticoagulação profilática, e de 18,7% (15,1 - 22,9%) entre os que não receberam. O *Hazard Ratio* para óbito comparando anticoagulação vs. não-anticoagulação foi de 0,73 (0,66 - 0,81).

Falcone et al., 2020 realizaram um estudo observacional prospectivo com 315 pacientes admitidos no Hospital de Pisa, na Itália, com diagnóstico confirmado de COVID-19. O objetivo primário foi avaliar se a enoxaparina é efetiva na redução do risco de mortalidade por todas as causas em 30 dias (desfecho primário). Explorar o impacto da enoxaparina e outros tratamentos (hidroxicloroquina, antibióticos incluindo doxiciclina e macrolídeos, antivirais, baricitinibe, tocilizumabe e esteróides) em um desfecho composto de morte ou SDRA grave foi definido como desfecho secundário. Os pacientes foram acompanhados até o óbito ou 30 dias após a internação, e a decisão de adotar dosagens profiláticas ou terapêuticas padrão foi decidida pelo médico assistente. A dosagem de enoxaparina foi de **40-60 mg por dia (profilática), ou de 40-60 mg duas vezes ao dia (terapêutica)**.

Foi realizada uma análise de regressão multivariada de Cox com todos os tratamentos e intervenções potencialmente associados ao resultado na análise univariada (P <0.1). Também foi realizada uma análise de regressão logística, incluindo todos os tratamentos e intervenções potencialmente associados ao desfecho, como hidroxicloroquina, HBPM, doxiciclina, macrolídeos, inibidores de proteases, remdesivir, baricitinibe, tocilizumabe, esteróides e ventilação não invasiva. Em todas as análises, o estado do tratamento sempre foi introduzido como uma covariável dependente do tempo para evitar problemas com o viés do tempo imortal, já que os tratamentos não são necessariamente iniciados no tempo basal para todos os pacientes. Em seguida, os pesquisadores construíram coortes pareando (1:1) pacientes recebendo o tratamento de interesse com

pacientes que, no momento do tratamento, estavam em risco, elegíveis e não tratados anteriormente. Para isso, foi utilizado um escore de propensão (*propensity score matched*) com as variáveis: idade, sexo masculino, índice de comorbidade de Charlson, linfócitos, contagem de plaquetas, valor de troponina durante as primeiras 48 horas, razão PiO2 / FiO2 na admissão, todos os tratamentos, incluindo antirretroviral, remdesivir, esteroides, hidroxicloroquina, doxiciclina, macrolídeos, HBPM, baricitinibe, tocilizumabe, excluindo o tratamento atual de interesse. Assim, foi realizada uma análise de regressão de Cox com a coorte pareada para testar a associação entre cada tratamento e o desfecho primário e secundário.

Foram incluídos 315 pacientes no estudo, cuja mediana de idade foi de 70 (IQR 57–80) anos e a maioria dos pacientes (76,2%) era do sexo masculino. 85 (26,9%) pacientes foram internados em UTI, e o tempo médio geral de internação hospitalar foi de 15 (IQR, 7–25) dias. 244 (77,5%) pacientes utilizaram enoxaparina - 187 (76,6%) receberam a dose profilática e 57 (23.4%) a dose terapêutica - e, dentre os 71 pacientes que não receberam a HBPM, cinco (7%) receberam novos anticoagulantes orais.

Na análise multivariada, a enoxaparina foi associada a um menor risco de morte hospitalar (*Hazard Ratio* [HR] 0,36; IC95% 0,21-0,6; P<0,001), permanecendo como fator de proteção no desfecho composto (HR 0,61; IC95% 0,39-0,95; P=0,029). Tais resultados foram confirmados pela análise de regressão logística (*Odds Ratio* [OR] 0,33; IC95% 0,17-0,66; P=0,002) e morte ou ocorrência de SDRA grave (OR 0,37; IC95% 0,19–0,72; P=0,003). Na coorte pareada, os grupos foram bem equilibrados em todas as variáveis incluídas, e o uso de enoxaparina foi associado a menor risco de mortalidade em 30 dias (HR 0,27; IC95% 0,12–0,62; P=0,001) e no desfecho composto (HR 0,34; IC95% 0,17–0,69; P=0,002).

Albani et al. 2020 realizaram um estudo observacional retrospectivo, com pacientes admitidos no *Poliambulanza Foundation Hospital*, Itália, com exame laboratorial positivo para SARS-CoV-2. Pacientes foram excluídos caso tivessem idade inferior a 18 anos, ou ainda estivessem internados no hospital de forma a impossibilitar a análise do resultado. Os desfechos avaliados foram mortalidade hospitalar, admissão em UTI e tempo de internação hospitalar.

Os pesquisadores realizaram uma análise bivariada do desfecho com variáveis selecionadas, para avaliar a associação com o tratamento recebido, e um escore de propensão para alocação de tratamento foi estimado a partir de um modelo de regressão logística multivariável considerando idade do paciente, sexo, PaO2/FiO2, lactato, proteína C reativa, plaquetas, admissão na UTI e tratamento com corticosteroides, azitromicina ou hidroxicloroquina. O método do escore de propensão de peso sobreposto foi então aplicado a uma regressão logística multivariada.

Os 1.403 pacientes incluídos no estudo foram separados em dois grupos: no 'grupo enoxaparina' (n=799) foram incluídos pacientes que foram tratados com enoxaparina durante a internação, e pacientes internados que não receberam enoxaparina foram incluídos no 'grupo sem enoxaparina' (n=604). A prescrição da tromboprofilaxia e demais tratamentos ficou a cargo do médico assistente, e a **dose mediana de enoxaparina foi de 40 (variação de 40-80) mg por dia**,com duração da terapia de seis (variação de 3-9) dias. Pacientes do

grupo enoxaparina apresentaram maior Índice de Massa Corporal (IMC) (p= 0,01) e contagem de plaquetas significativamente mais baixa (p <0,01), além de maior frequência de eventos trombóticos (embolia pulmonar, tromboembolismo venoso, infarto agudo do miocárdio e infarto cerebral) (p< 0,001). Entretanto não foram observadas diferenças estatisticamente significantes com relação à comorbidades ou eventos hemorrágicos entre os dois grupos. Um total de 53 (8,8%) pacientes no grupo sem enoxaparina e 13 (1,6%) no grupo com enoxaparina já estavam em anticoagulação oral crônica antes de serem admitidos no hospital.

Idade avançada (p<0,001) e sexo masculino (p=0,001) foram associados à mortalidade hospitalar. A enoxaparina foi associada a uma mortalidade hospitalar mais baixa (OR=0,53; IC95% 0,40-0,70) na análise ajustada, em comparação com nenhum tratamento com enoxaparina (E-value 2,08; IC superior 1,66). Para pacientes que receberam uma dose profilática de enoxaparina (n=487), a OR foi de 0,50 (IC95% 0,36-0,69) e para pacientes que receberam uma dose terapêutica (n=312) OR foi de 0,54 (IC95% 0,38-0,76). Além disso, o tratamento com enoxaparina foi associado a um risco reduzido de internação em UTI na análise ajustada (OR=0,48; IC95% 0,32-0,69; E-value 2,26; IC superior 1,69). Entretanto, o tempo de internação hospitalar foi maior para pacientes tratados com enoxaparina, na análise ajustada e não-ajustada (IRR=1,45; IC95% 1,36-1,54).

Quando avaliados os subgrupos por tempo de utilização da enoxaparina, os pacientes que receberam o tratamento de 1-2 dias (n=194) não demonstraram resultados estatisticamente significantes (OR=1,41; IC95% 0,96-2,08). Por outro lado, associação da enoxaparina com a redução na mortalidade foi demonstrada para pacientes que receberam o tratamento por mais de 2 dias (n=153; OR=0,52; IC95% 0,35-0,79), e a foi ainda mais expressivo para pacientes que receberam enoxaparina por mais de 4 dias (n=452; OR=0,34; IC95% 0,24-0,48), sugerindo que um tratamento mais longo é mais eficaz por reduzir a probabilidade de complicação trombótica.

Arslan et al. 2020 realizaram uma coorte retrospectiva com os pacientes hospitalizados nas Clínicas Covid do *Gulhane Education and Research Hospital* em Ancara, Turquia, com diagnóstico confirmado de infecção por SARS-CoV-2. O estudo avaliou o efeito do uso da enoxaparina no tempo de internação e na taxa de transferência para UTI. Os pacientes foram tratados conforme o protocolo do país, que recomenda anticoagulação precoce em pacientes de baixo ou alto risco, sem qualquer contraindicação. Pacientes com **D-dímero < 1 mg/ml** (definidos como grupo de baixo risco) com **IMC inferior a 40 kg/m^2 receberam enoxaparina 40 mg/dia e para aqueles com IMC > 40 kg/m^2, 80 mg/dia**. Os pacientes com **D-dímero > 1 mg/ml** ou com sintomas graves da doença (grupo de alto risco) receberam **0,5 mg/kg duas vezes ao dia de enoxaparina** durante a hospitalização e a continuação do tratamento anticoagulante por um mês após a alta hospitalar. Foram excluídos pacientes que foram admitidos diretamente na UTI, com hospitalização inferior a quatro dias, menores de 18 anos, cujos registros clínicos não estavam disponíveis, com insuficiência renal crônica e aqueles tratados com anticoagulantes orais.

Foram incluídos 413 pacientes no estudo, com idade média de 50,6 (DP±16,7) anos, dos quais 187 (45,3%) receberam a HBPM e 226 (54,7%) não receberam. Na linha de base, a idade média dos pacientes tratados com HBPM foi significativamente maior do que o grupo não-HBPM (p=0,003), e apresentaram tempo

médio de permanência no hospital significativamente mais curto (8,2 vs. 10,2 dias; p <0,001, respectivamente). Ter pelo menos uma comorbidade foi significativamente mais frequente em pacientes do grupo HBPM em comparação com o grupo não-HBPM (p <0,001).

Com relação aos desfechos avaliados, pacientes do grupo HBPM apresentaram menor taxa de transferência para UTI quando comparados ao grupo não-HBPM (0/187 vs. 6/226 respectivamente; p=0,034), e menor tempo de permanência no hospital (p<0,001): HBPM média de 8,2 dias (DP±3.6) vs. 10,2 (DP±4,1). Dos seis pacientes transferidos para a UTI, cinco eram do sexo masculino, e o motivo da transferência para a UTI dos pacientes foi síndrome de ativação macrofágica (n=2), embolia pulmonar (EP) comprovada por ultrassonografia doppler e angiotomografia pulmonar (n=2), arritmia cardíaca (n=1) e insuficiência respiratória (n=1).

Shen et al. 2020 realizaram uma coorte retrospectiva de pacientes acima de 18 anos, admitidos em dois hospitais acadêmicos exclusivos para COVID-19 em Wuhan, China, com o objetivo de avaliar a mortalidade hospitalar entre pacientes que utilizaram enoxaparina e aqueles que não utilizaram a HBPM por meio de um escore de propensão. Foram excluídos do estudo pacientes com contagem de plaquetas <30 × 10^9/L, alto risco de sangramento, em hemodiálise ou terapias de substituição renal contínuas, receptores de transplante de órgãos e aqueles que possuíam registros médicos incompletos. O risco de mortalidade hospitalar e o OR foram calculados usando o modelo de regressão logística ajustado para idade, sexo, comorbidades (hipertensão, diabetes, doença pulmonar prévia, DCC) e tratamento antiplaquetário hospitalar (aspirina e clopidogrel). A probabilidade inversa de ponderação de tratamento (PIPT) foi usada para controlar a diferença de linha de base entre os grupos HBPM e não-HBPM, considerando potenciais confundidores associados ao uso de HBPM, incluindo idade, comorbidades (hipertensão, diabetes, doença pulmonar e doença arterial coronariana) e classificação de gravidade.

Após as exclusões de acordo com os critérios previamente definidos, foram incluídos 525 pacientes no estudo, apresentando mediana geral de idade de 64 anos (IQR 19) e 50,7% dos pacientes eram do sexo feminino. Foram incluídos 120 pacientes no grupo HBPM, que receberam, para profilaxia de TEV, enoxaparina **40 mg por via subcutânea (SC) uma vez ao dia (dose padrão de tromboprofilaxia) e/ou enoxaparina 40 mg duas vezes ao dia, de forma contínua por 7 dias ou mais**. No grupo sem HBPM foram incluídos 405 pacientes. Com relação à classificação de gravidade da COVID-19, o grupo HBPM era mais provável de ser mais grave do que o grupo não-HBPM.

No modelo de regressão logística (após o ajuste para idade, sexo, comorbidades, medicamentos hospitalares e classificação de gravidade), o uso de HBPM foi associado a menor mortalidade por todas as causas (OR 0,20; IC95% 0,09-0,46; p=0,001) *versus* grupo não-HBPM. O uso da HBPM foi significativamente associado à diminuição da mortalidade entre pacientes graves (OR 0,08; IC95% 0,01-0,62) e criticamente graves (OR 0,32, IC95% 0,10-0,996). O estudo relatou também benefício significativo de sobrevida para os subgrupos de pacientes idosos (>65 anos) (OR 0,16; IC95% 0,06-0,44), com níveis de interleucina 6 (IL-6) > 10 vezes o limite superior (OR 0,06; IC95% 0,22- 0,30), e D-dímero > 5 vezes o limite superior (OR 0,06; IC95% 0,014–0,27) (Figura

2). Após a ponderação do escore de propensão os resultados permaneceram consistentes e estatisticamente significativos, demonstrando um menor risco de mortalidade hospitalar no grupo HBPM (OR 0,18; IC95% 0,10–0,30; p = 0), sendo este benefício mais proeminentes entre os pacientes criticamente graves (OR 0,32; IC95% 0,15–0,65; p = 0,002).

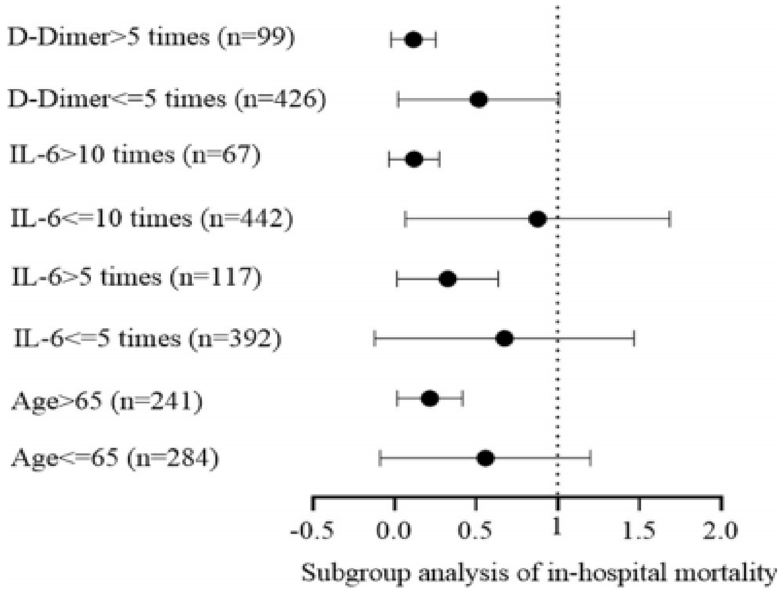
Rentsch e colaboradores (2021) conduziram um estudo de coorte utilizando dados de hospitalização do US Department of Veterans Affairs. Foram incluídos todos os pacientes hospitalizados entre 1º de março e 31 de julho de 2020 com diagnóstico confirmatório de COVID-19, tendo sido excluídos aqueles sem dados históricos no US Department of Veterans Affairs e aqueles que fizeram uso de terapia anticoagulantes nos 30 dias que antecederam a hospitalização por COVID-19. Também foram excluídos os pacientes que realizaram transfusão sanguínea 24 horas antes da hospitalização.

Comparou-se o uso de anticoagulação profilática (n= 3627) com a não utilização de anticoagulantes (n = 670) nas primeiras 24 horas após a hospitalização por COVID-19. O desfecho primário para essa análise foi a letalidade por COVID-19 no período de 30 dias após a hospitalização. Possíveis confundidores na relação entre anticoagulação e óbito por COVID-19 foram revisados na literatura e discutidos com clínicos. Foi utilizado um modelo de probabilidade inversa da ponderação do tratamento para estimar o efeito médio do tratamento. A justificação para a escolha desse modelo foi a exclusão prévia de indivíduos contraindicados à utilização de anticoagulantes, assumindo, portanto, que todos os participantes eram elegíveis à anticoagulação profilática.

Foram constatadas algumas diferenças no *baseline* entre os participantes dos dois grupos: a proporção de pacientes com saturação de oxigênio abaixo de 93% foi maior no grupo que recebeu anticoagulação profilática (16,0% vs 10,7%), assim como frequência cardíaca acima de 90 BPM (batidas por minuto) (39,3% vs 34,6%) e temperatura corpórea acima de 38ºC (17,5% vs 10,4%). Além disso, o número de pacientes utilizando outros medicamentos para o tratamento da COVID-19 também foi maior no grupo recebendo anticoagulação profilática: 16,2% vs 11,0% para dexametasona; e 12,0% vs 5,2% para remdesivir. Por outro lado, a carga de comorbidades foi menor entre os indivíduos recebendo anticoagulação profilática (21,1% vs 25,1%).

A letalidade por COVID-19 nos 30 dias pós-admissão hospitalar foi 14,3% (13,1 - 15,5%) entre os pacientes que receberam anticoagulação profilática, e de 18,7% (15,1 - 22,9%) entre os que não receberam. O *Hazard Ratio* para óbito comparando anticoagulação vs. não-anticoagulação foi de 0,73 (0,66 - 0,81). Constatou-se ainda que a utilização de anticoagulação profilática não foi associada a risco de hemorragia requerendo transfusão sanguínea [*Hazard Ratio* 0,87 (0,71 - 1,05)].

Figura 3. Análise de subgrupo para mortalidade hospitalar demonstrou um benefício de sobrevida significativo entre pacientes idosos, IL-6> 10 vezes o nível do limite superior e D-dímero > 5 vezes o nível do limite superior.



- **Avaliação da Qualidade da Evidência**

Para avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais incluídos, foi utilizada a ferramenta Newcastle-Ottawa, na qual são avaliados nas seções seleção, comparabilidade e desfechos. Todos os estudos apresentaram alta qualidade metodológica (Quadro 5), e os principais fatores que contribuíram para esta classificação foram o fato de todos os estudos (1) terem incluído apenas pacientes com confirmação laboratorial da infecção por SARS-CoV-2 (pela técnica de RT-PCR); (2) terem utilizado como fonte de dados registros médico eletrônicos; (3) terem selecionado os pacientes do grupo controle (não-enoxaparina) da mesma comunidade da coorte exposta e (4) avaliarem desfechos finalísticos como mortalidade e admissão em UTI.

Além disso, os estudos Falconi et al. 2020, Albani et al. 2020 e Shein et al. 2020 realizaram análises ajustadas para potenciais variáveis confundidoras, de acordo com dados da literatura a respeito dos pacientes internados por COVID-19 e da fisiopatologia da doença, que poderiam inserir vieses de comparabilidade entre as coortes.

Por outro lado, o desenho dos estudos inviabiliza a extensão dos resultados para pacientes ambulatoriais diagnosticados com COVID-19 e/ou com sintomas leves da doença, já que os estudos incluíram apenas pacientes que foram hospitalizados em decorrência da infecção.

Quadro 5. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos observacionais pela ferramenta Newcastle-Ottawa.

Newcastle-Ottawa	Falcone et al. 2020	Albani el al. 2020	Arslan et al. 2020	Shen et al. 2020
Seleção				
Representatividade da coorte exposta	*	*	*	*
Seleção da coorte não-exposta	*	*	*	*
Determinação da exposição	*	*	*	*
Demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	*	*	*	*
Comparabilidade				
Comparabilidade das coortes na base do desenho ou análise de controle para fatores de confusão	**	**		**
Desfecho				
Avaliação do desfecho	*	*	*	*
Acompanhamento longo suficiente para os desfechos observados ocorrerem	*	*	*	*
Adequação do acompanhamento das coortes	*	*	*	*
Qualidade da evidência	Alta	Alta	Alta	Alta

- **Ensaios Clínicos em andamento**

Uma busca na base de dados ClinicalTrials.gov com os termos ‘*enoxaparin*’ e ‘covid-19’ e nas referências dos estudos relacionados ao assunto, realizada em fevereiro de 2021, apontou 46 estudos em andamento, sem resultados divulgados até o momento, investigando o uso da enoxaparina para tratamento de pacientes com COVID-19. Destes, 43 são ECR e três estudos observacionais. Nestes estudos, a enoxaparina é comparada com placebo ou não-anticoagulação, com outros anticoagulantes (HNF, anticoagulantes orais, etc) ou compara-se diferentes doses - normalmente, dose de tromboprofilaxia padrão e dose de tratamento.

5. Recomendações e protocolos

- **NICE**

O NICE publicou, em novembro de 2020, uma diretriz rápida sobre a profilaxia farmacológica de TEV para pacientes em tratamento de pneumonia por COVID-19. No documento, reconhece-se a falta de evidências do tipo ECR de boa qualidade metodológica e, por isso, o documento foi elaborado com base no conhecimento clínico, experiência e nas limitadas evidências disponíveis. O painel concorda que os pacientes com COVID-19 apresentam um risco aumentado de TEV, e recomenda que:

- Na admissão hospitalar, deve-se avaliar o risco de sangramento e iniciar a profilaxia farmacológica para TEV com HBPM o mais rápido possível e dentro de 14 horas após a admissão, na ausência de quaisquer contraindicações;
- Deve-se utilizar dose profilática padrão para pacientes com manifestação aguda da doença e ajuste de dose para pacientes com peso corporal extremo ou função renal comprometida;
- Para pacientes com contraindicação para HBPM, recomenda-se fondaparinux sódico ou HNF;
- A profilaxia farmacológica de TEV deve ser mantida durante a internação do paciente ou por no mínimo 7 dias;
- Recomenda-se, ainda, que, para os pacientes que necessitem de suporte respiratório avançado, a dose da anticoagulação deve ser ajustada para intermediária (dobro da dose profilática padrão com HBPM) considerando peso corporal e função renal. Nestes casos, enfatiza-se a necessidade de monitorar o sangramento e outros eventos adversos.

O painel responsável pela recomendação acrescenta que, em sua experiência, a dose padrão de profilaxia farmacológica para TEV é suficiente para a maioria dos pacientes - com exceção daqueles que necessitam de ajustes de dose conforme peso corporal ou função renal. Entretanto, a avaliação da dose profilática padrão comparada à dose intermediária é uma das recomendações para pesquisa sugeridas no documento (NICE, 2020).

○ **CADTH**

Na página da agência canadense, até a data de elaboração desta síntese, não foram encontrados protocolos clínicos ou recomendações relacionadas ao uso da enoxaparina/HBPM para tratamento do COVID-19. Entretanto, em 22 de janeiro de 2021, foi disponibilizado um comunicado à imprensa sobre os resultados provisórios do ensaio clínico internacional ATTACC, que avalia a eficácia da terapia de anticoagulação em dose terapêutica com HNF/HBPM em pacientes hospitalizados com COVID-19. Entretanto, nenhum resultado foi relatado neste comunicado à imprensa (CADTH, 2021).

○ **OMS**

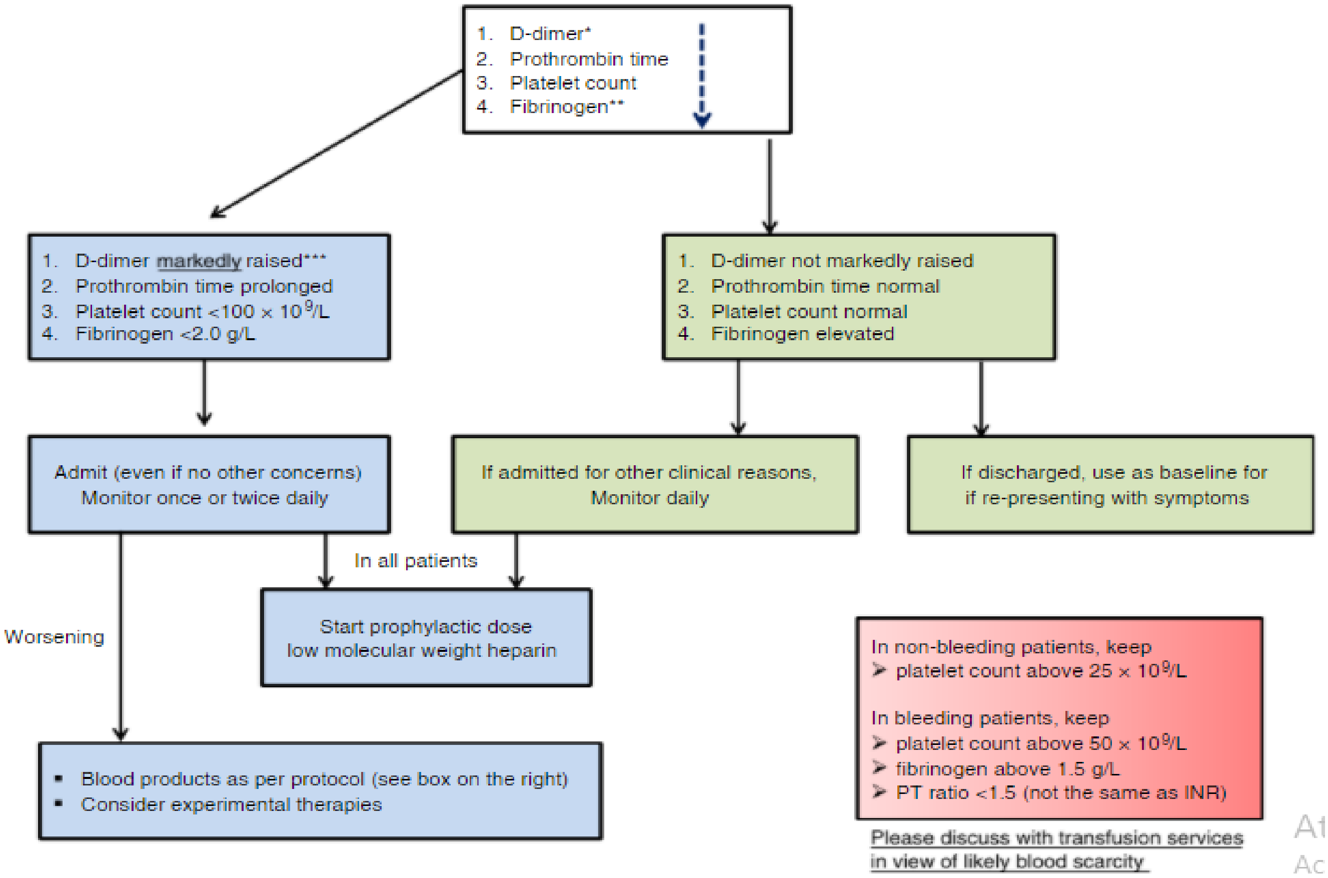
De acordo com o documento *"Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected"*, atualizado em março de 2020, a OMS recomenda a utilização de profilaxia farmacológica, preferencialmente HBPM, ou heparina - 5.000 unidades por via subcutânea duas vezes ao dia - em adolescentes e adultos sem contraindicações. Tal recomendação visa reduzir a incidência de TEV para prevenção de complicações associadas à COVID-19 grave. Todavia, não há nenhuma recomendação acerca da dose da anticoagulação (WHO, 2020).

- **ISTH**

A Sociedade Internacional de Trombose e Hemostasia (ISTH) publicou, em março de 2020, um protocolo clínico com recomendações, embasadas no consenso de especialistas e evidências disponíveis no momento, para o manejo do distúrbio de hemostasia em pacientes com COVID-19 (MARIETTA et al., 2020; THACHIL et al., 2020):

- Avaliação dos marcadores de coagulação no momento da admissão e monitoramento durante a internação: estratificação de risco com base nas características clínicas (pneumonia grave e linfopenia), e avaliação - em ordem decrescente de importância - de níveis de dímero-D (aumento de três a quatro vezes nos valores pode ser considerado significativo), tempo de protrombina e contagem plaquetária, fibrinogênio.
- Considerar dose profilática de HBPM para todos os pacientes (incluindo não criticamente graves) que necessitem de internação hospitalar por infecção por COVID-19, na ausência de quaisquer contraindicações.

Figura 4. Algoritmo proposto pela ISTH para o manejo da coagulopatia em COVID-19 baseado em marcadores laboratoriais simples.



6. Considerações Finais

A doença decorrente da infecção pelo novo coronavírus - SARS-CoV-2 - apresenta-se clinicamente com gravidade variável, podendo manifestar-se por sintomas leves como febre e tosse, ou evoluir para as formas mais graves da doença, como SDRA ou morte por insuficiência múltipla dos órgãos. Diversos estudos demonstraram que o quadro inflamatório na COVID-19 está diretamente associado a uma hiperativação da coagulação no organismo infectado, levando assim à hipercoagulabilidade e eventos trombóticos. Marcadores biológicos da coagulação - como níveis de dímero-D e contagem plaquetária - estão associados a uma maior taxa de mortalidade e outras complicações entre os pacientes hospitalizados por COVID-19 e, por isso, estratégias de anticoagulação estão sendo introduzidas no manejo farmacológico destes pacientes. Dentre estas estratégias destaca-se a enoxaparina - uma heparina fracionada amplamente utilizada no tratamento da trombose venosa profunda e na prevenção de tromboembolismo venoso (TEV).

Até o momento da elaboração desta síntese de evidências, quatro estudos observacionais avaliando a efetividade e segurança da enoxaparina comparado ao tratamento padrão - sem anticoagulação - foram encontrados. Todos os estudos avaliaram pacientes hospitalizados com confirmação laboratorial de infecção por SARS-CoV-2. Três dos estudos incluídos - Falcone et al. 2020, Albani et al. 2020 e Shen et al. 2020 - realizaram análises ajustadas para características dos pacientes - idade, sexo, comorbidades basais, etc - gravidade da doença e outros medicamentos recebidos a fim de reduzir o viés de comparação entre os grupos. Nestes estudos o tratamento com a enoxaparina foi associado a uma redução da mortalidade hospitalar, redução na taxa de admissão em UTI e redução no risco de desenvolver SDRA grave. Shen et al. 2020 também concluíram que o efeito benéfico da enoxaparina parece ser mais significativo em pacientes mais graves, idosos e aqueles com níveis elevados de IL-6 e dímero-D.

No estudo de Arslan et al. 2020, apesar de os pacientes que utilizaram enoxaparina serem mais velhos, apresentarem mais comorbidades e maior atividade inflamatória, a anticoagulação com a HBPM foi associada a uma redução do tempo de internação hospitalar. Contraditoriamente, em Albani et al. 2020, a enoxaparina foi associada a um aumento no tempo de internação.

Todos os estudos apresentaram boa qualidade metodológica, entretanto, esta evidência está limitada ao contexto hospitalar e os pacientes que necessitam de hospitalização em decorrência da infecção por SARS-CoV-2.

Dentre as principais agências de avaliação de tecnologias em saúde internacionais, apenas o NICE forneceu uma recomendação relacionada à anticoagulação em pacientes com COVID-19. O protocolo rápido orienta a avaliação do risco de sangramento no momento da admissão hospitalar, e o início imediato da dose padrão de tromboprofilaxia na ausência de contraindicação. A OMS também recomendou a tromboprofilaxia com HBPM em adolescentes e adultos, sem contra-indicações, visando reduzir a incidência de TEV e prevenir complicações associadas à COVID-19 grave.

Diversos ensaios clínicos avaliando o uso da enoxaparina em pacientes com COVID-19 estão sendo conduzidos, porém sem resultados publicados até o momento.

7. Conclusão

Evidências encontradas até o momento, provenientes de quatro estudos observacionais apontam para benefícios do uso da enoxaparina na anticoagulação de pacientes hospitalizados por COVID-19, principalmente relacionados aos desfechos de risco de desenvolver SDRA grave, mortalidade hospitalar e taxa de transferência para UTI.

Referências Bibliográficas

ALBANI, F. et al. Thromboprophylaxis with enoxaparin is associated with a lower death rate in patients hospitalized with SARS-CoV-2 infection. A cohort study. **EClinicalMedicine**, v. 27, p. 100562, out. 2020.

ANDERSON, D. R. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for management of venous thromboembolism: prevention of venous thromboembolism in surgical hospitalized patients. **Blood Advances**, v. 3, n. 23, p. 3898–3944, 10 dez. 2019.

ARSLAN, Y. et al. The effectiveness of early anticoagulant treatment in Covid-19 patients. **Phlebology: The Journal of Venous Disease**, p. 026835552097559, 27 nov. 2020.

BRASIL, M. DA S. **Enoxaparina para gestantes com trombofilia**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2018/Relatorio_Enoxaparina_Gestantes-com-Trombofilia.pdf>.

BRASIL, M. DA S. **Boletim Epidemiológico COVID-19**. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/fevereiro/05/boletim_epidemiologico_covid_48_5fev21_19h40.pdf>.

BRIEN, L. Anticoagulant Medications for the Prevention and Treatment of Thromboembolism. **AACN Advanced Critical Care**, v. 30, n. 2, p. 126–138, 15 jun. 2019.

CADTH. **COVID News**. Disponível em: <https://covid.cadth.ca/covid-news/>. Acesso em: 9 fev. 2021.

CHAWLA, D. et al. Descriptive epidemiology of 16,780 hospitalized COVID-19 patients in the United States. **medRxiv preprint**, 2020.

CONSOLI, L. et al. 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia complications: the importance of lung ultrasound. **Journal of Ultrasound**, 19 jun. 2020.

FALCONE, M. et al. Role of Low-Molecular-Weight Heparin in Hospitalized Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Pneumonia: A Prospective Observational Study. **Open Forum Infectious Diseases**, v. 7, n. 12, 1 dez. 2020.

GRAY, E.; MULLOY, B.; BARROWCLIFFE, T. Heparin and low-molecular-weight heparin. **Thrombosis and Haemostasis**, v. 99, n. 11, p. 807–818, 30 nov. 2008.

HUANG, C. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. **The Lancet**, v. 395, n. 10223, p. 497–506, fev. 2020.

IBA, T. et al. Coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 9, p. 2103–2109, 21

set. 2020.

JOHN HOPKINS UNIVERSITY. **COVID-19 Map**. Disponível em: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>. Acesso em: 7 fev. 2021.

JUPALLI, A.; IQBAL, A. M. **Enoxaparin**. [s.l: s.n.].

LI, A. et al. Direct oral anticoagulant (DOAC) versus low-molecular-weight heparin (LMWH) for treatment of cancer associated thrombosis (CAT): A systematic review and meta-analysis. **Thrombosis Research**, v. 173, p. 158–163, jan. 2019.

LI, X. et al. [Unfractionated heparin inhibits lipopolysaccharide-induced expression of chemokines in human endothelial cells through nuclear factor-KB signaling pathway]. **Zhonghua wei zhong bing ji jiu yi xue**, v. 28, n. 2, p. 117–21, fev. 2016.

LIU, Y. et al. Unfractionated Heparin Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury by Protecting Tight Junctions. **Journal of Surgical Research**, v. 238, p. 175–185, jun. 2019.

LUDWIG, R. Therapeutic Use of Heparin beyond Anticoagulation. **Current Drug Discovery Technologies**, v. 6, n. 4, p. 281–289, 1 dez. 2009.

MACIEL, R. Heparina de baixo peso molecular no tratamento da tromboembolia pulmonar. **Jornal de Pneumologia**, v. 28, n. 3, p. 137–142, 2002.

MARIETTA, M. et al. COVID-19 and haemostasis: A position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). **Blood Transfusion**, v. 18, n. 3, p. 167–169, 2020.

MURPHY, S. A. et al. Efficacy and safety of the low-molecular weight heparin enoxaparin compared with unfractionated heparin across the acute coronary syndrome spectrum: a meta-analysis. **European Heart Journal**, v. 28, n. 17, p. 2077–2086, 19 jul. 2007.

NASCIMENTO, J. H. P. et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 5, p. 829–833, 22 maio 2020.

NICE. **COVID-19 rapid guideline: reducing the risk of venous thromboembolism in over 16s with COVID-19**. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng186>. Acesso em: 9 fev. 2021.

NUTESCU, E. A. et al. Pharmacology of anticoagulants used in the treatment of venous thromboembolism. **Journal of Thrombosis and Thrombolysis**, v. 41, n. 1, p. 15–31, 16 jan. 2016.

QIAN, Y. et al. Efficacy of Low Molecular Weight Heparin in Patients with Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease Receiving Ventilatory Support. **COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease**, v. 11, n. 2, p. 171–176, 2 abr. 2014.

SHASTRI, M. D. et al. Non-Anticoagulant Fractions of Enoxaparin Suppress Inflammatory Cytokine Release from Peripheral Blood Mononuclear Cells of Allergic Asthmatic Individuals. **PLOS ONE**, v. 10, n. 6, p. e0128803, 5 jun. 2015.

SHEN, L. et al. The Association of Low Molecular Weight Heparin Use and In-hospital Mortality Among Patients Hospitalized with COVID-19. **Cardiovascular Drugs and Therapy**, 4 jan. 2021.

THACHIL, J. et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. **Journal of Thrombosis and Haemostasis**, v. 18, n. 5, p. 1023–1026, 2020.

UK. **Guidance COVID-19: epidemiology, virology and clinical features**. Disponível em: <https://www.gov.uk/government/publications/wuhan-novel-coronavirus-background-information/wuhan-novel-coronavirus-epidemiology-virology-and-clinical-features>. Acesso em: 2 fev. 2021.

WANG, C. et al. Preliminary study to identify severe from moderate cases of COVID-19 using combined hematology parameters. **Annals of Translational Medicine**, v. 8, n. 9, p. 593–593, maio 2020.

WHO. **Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected**. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331446/WHO-2019-nCoV-clinical-2020.4-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 2 fev. 2021.

WHO, W. H. O. **Coronavirus.** Disponível em: <https://www.who.int/health-topics/coronavirus>. Acesso em: 2 fev. 2021.

WU, Z.; MCGOOGAN, J. M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. **JAMA**, v. 323, n. 13, p. 1239, 7 abr. 2020.

XU, Z. et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 8, n. 4, p. 420–422, abr. 2020.

ZHANG, S. et al. COVID‑19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review). **International Journal of Molecular Medicine**, v. 47, n. 3, p. 21, 13 jan. 2021.

ZHOU, F. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. **The Lancet**, v. 395, n. 10229, p. 1054–1062, mar. 2020.

Apêndices

Apêndice A. Estratégias de busca de evidências em base de dados em 17/03/2021.

Base de dados	**Estratégia de busca**	**Número de artigos recuperados**
MedLine *via* Pubmed	(((((((((("severe acute respiratory syndrome coronavirus 2"[Supplementary Concept] OR "COVID-19"[Supplementary Concept] OR "spike protein, SARS-CoV-2"[Supplementary Concept])) OR (((((((((((((((((((COVID-19[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus infection[Text Word]) OR COVID19[Text Word]) OR coronavirus disease 2019[Text Word]) OR coronavirus disease-19[Text Word]) OR 2019-nCoV disease[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus disease[Text Word]) OR 2019-nCoV infection[Text Word]) OR Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[Text Word]) OR Wuhan coronavirus[Text Word]) OR Wuhan seafood market pneumonia virus[Text Word]) OR COVID19 virus[Text Word]) OR COVID-19 virus[Text Word]) OR coronavirus disease 2019 virus[Text Word]) OR SARS-CoV-2[Text Word]) OR SARS2[Text Word]) OR 2019-nCoV[Text Word]) OR 2019 novel coronavirus[Text Word]) OR spike glycoprotein, COVID-19 virus[Text Word]) OR COVID-19 virus spike glycoprotein[Text Word]) OR 2019-nCoV spike glycoprotein[Text Word])))))))))) AND ((((("Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR (Heparin, Low Molecular Weight[Text Word])) OR (LMWH[Text Word])) OR (Low Molecular Weight Heparin[Text Word])) OR (Low-Molecular-Weight Heparin[Text Word]))	337
Embase	('covid 19'/exp OR 'covid 19' OR 'covid 19':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus infection':ti,ab,kw OR covid19:ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease-19':ti,ab,kw OR '2019-ncov disease':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus disease':ti,ab,kw OR '2019-ncov infection':ti,ab,kw OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2'/exp OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2' OR 'severe acute respiratory syndrome coronavirus 2':ti,ab,kw OR 'wuhan coronavirus':ti,ab,kw OR 'wuhan seafood market pneumonia virus':ti,ab,kw OR 'covid19 virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'coronavirus disease 2019 virus':ti,ab,kw OR 'sars cov 2':ti,ab,kw OR sars2:ti,ab,kw OR '2019 ncov':ti,ab,kw OR '2019 novel coronavirus':ti,ab,kw OR 'spike glycoprotein, covid-19 virus':ti,ab,kw OR 'covid-19 virus spike glycoprotein':ti,ab,kw OR '2019-ncov spike glycoprotein':ti,ab,kw) AND ('heparin'/exp OR 'low molecular weight heparin' OR enoxaparin)	2178
Cochrane	#1 (COVID-19):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus infection):ti,ab,kw OR (COVID19):ti,ab,kw OR (coronavirus disease 2019):ti,ab,kw OR (coronavirus disease-19):ti,ab,kw #2 (2019 nCoV disease):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus disease):ti,ab,kw OR (2019 nCoV infection):ti,ab,kw #3 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2):ti,ab,kw OR (Wuhan coronavirus):ti,ab,kw OR (Wuhan seafood market pneumonia virus):ti,ab,kw OR (COVID19 virus):ti,ab,kw OR (COVID-19 virus):ti,ab,kw #4 (coronavirus disease 2019 virus):ti,ab,kw OR (SARS-CoV-2):ti,ab,kw OR (SARS2):ti,ab,kw OR (2019 nCoV):ti,ab,kw OR (2019 novel coronavirus):ti,ab,kw #5 (spike glycoprotein, COVID-19 virus):ti,ab,kw OR (COVID-19 virus spike glycoprotein):ti,ab,kw OR (2019 nCoV spike glycoprotein):ti,ab,kw #6 MeSH descriptor: [Heparin, Low-Molecular-Weight] explode all trees #7 {OR #1-#5}AND #6	27